

PCTORGANISATION MONDIALE DE LA PROPRIÉTÉ INTELLECTUELLE
Bureau international

DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 7/48, 35/78	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 96/29050 (43) Date de publication internationale: 26 septembre 1996 (26.09.96)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/FR96/00422 (22) Date de dépôt international: 21 mars 1996 (21.03.96) (30) Données relatives à la priorité: 95/03425 23 mars 1995 (23.03.95) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): PIERRE FABRE DERMO-COSMETIQUE [FR/FR]; 45, place Abel-Gance, F-92100 Boulogne (FR). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): TARROUX, Marie-Christine [FR/FR]; Résidence Rive-Gauche, 36, boulevard Koenigs, F-31300 Toulouse (FR). NAVARRO, Roger [FR/FR]; Riveneuve du Crieu, F-09100 Pamiers (FR). MSIKA, Philippe [FR/FR]; 80, rue Alfred-Duméril, F-31000 Toulouse (FR). FABRE, Bernard [FR/FR]; Lieu-dit Ensemy, F-31450 Belberaud (FR). (74) Mandataire: AHNER, Francis; Cabinet Regimbeau, 26, avenue Kléber, F-75116 Paris (FR).		(81) Etats désignés: JP, US, brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale.</i>
(54) Title: DEPIGMENTING DERMATOLOGICAL AND/OR COSMETIC COMPOSITION (54) Titre: COMPOSITION DERMATOLOGIQUE ET/OU COSMETIQUE DEPIGMENTANTE (57) Abstract <p>A dermatological and/or cosmetic composition containing a depigmenting active extract of mouse-ear hawkweed, and the use thereof in a cosmetic treatment method, are disclosed. The use of an active substance obtainable from mouse-ear hawkweed for preparing a depigmenting active medicament is also disclosed.</p> (57) Abrégé <p>L'invention concerne une composition dermatologique et/ou cosmétique, qui contient un extrait actif dépigmentant obtenu à partir de Piloselle, ainsi que son utilisation dans une méthode de traitement cosmétique. Elle concerne également l'utilisation d'un produit actif susceptible d'être obtenu à partir de Piloselle pour la préparation d'un médicament actif comme dépigmentant.</p>		

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brésil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lituanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

COMPOSITION DERMATOLOGIQUE ET/OU COSMETIQUE DEPIGMENTANTE

La présente invention se rapporte à de nouvelles compositions
5 dermocosmétiques, qui présentent une activité dépigmentante.

La couleur de la peau est due à plusieurs substances : l'hémoglobine des vaisseaux, les caroténoïdes du derme et, surtout, la mélanine de l'épiderme.

Cette mélanine est produite par les mélanocytes de la couche basale,
10 sous l'action de la tyrosinase, du cuivre et de l'oxygène.

Sous l'effet de stimulations exogènes ou endogènes, il peut apparaître des modifications de la teinte de la peau. Ce sont les dyschromies.

La modification du pigment cutané peut se faire :
15 . soit par excès : l'hyperchromie,
. soit par défaut : l'hypochromie.

Elle peut siéger dans l'épiderme ou dans le derme et être due à une variation de la quantité de mélanine ou du nombre de mélanocytes.

Les hyperchromies sont des accumulations de pigments mélaniques,
20 de caroténoïdes ou de pigments exogènes.

La mélanine de la peau est formée par une association complexe d'Eumélanine et de Phéomélanine.

Leurs biosynthèses sont communes jusqu'à la dopaquinone (double oxydation de la tyrosine par la tyrosinase, enzyme cupro-protéique). Leur
25 chemin ensuite diverge.

L'Eumélanine brune est un polymère d'indole-5-6-quinone tandis que la Phéomélanine responsable de la couleur rousse est un composé contenant près de 10% de soufre et de structure polymère de la cystéinyl
dopa.

30 D'autres enzymes que la tyrosinase participent à la génèse et au contrôle des mélanines :

* la Dopachrome oxydo-réductase : qui transforme la dopachrome en 5-6-dihydroxyindole et contrôle la mélanogénèse en absence de tyrosinase,

- * l' α -Glutamyl transpepsidase transformerait le glutathion dopa en cystéinyl dopa.
- * le système Glutathion (réductase-péroxydase) qui régirait le carrefour entre la biosynthèse de l'Eumélanine ou de la Phéomélanine.

5 Il semblerait que le taux de soufre environnant soit l'élément déterminant d'une telle orientation.

L'activité glutathion réductase et le taux de glutathion réduit sont plus élevés chez les sujets roux que chez les sujets bruns.

- * la Dopachrome tautomérase régule la réaction dopachrome acide 5-6
- 10 dihydroxyindole-2 carboxylique et contrôle la proportion de sous-unités carboxylées dans le polymère mélanique.

Les agents dépigmentants ou blanchissants du teint sont des composés chimiques capables d'agir à l'échelon tissulaire, cellulaire ou subcellulaire.

- 15 Ils agissent sur la mélanine elle-même ou sur l'existence de mélanocyte (mélanocytotoxicité).

Les modes d'action généraux peuvent être les suivants :

- . Inhibition de la formation des mélanosomes,
- . Altération de la structure des mélanosomes,
- 20 . Inhibition de la biosynthèse de la tyrosinase,
- . Inhibition de la biosynthèse de la mélanine,
- . Interférence du transfert des mélanosomes vers les kératinocytes;
- . Effet chimique sur la mélanine avec augmentation de la dégradation des mélanosomes dans les kératinocytes.

- 25 D'autre part, il est nécessaire de mettre en évidence et de supprimer le facteur induisant l'hyperpigmentation avant de la traiter (U.V., parfum, oestroprogestatif) et de conseiller une protection solaire type protection maximale tout au long du suivi médical).

- 30 Les motivations qui poussent à décolorer la peau peuvent être diverses.

L'éclaircissement franc du teint est recherché en Afrique Noire avec des solutions traditionnelles ou chimiques qui présentent des effets secondaires néfastes importants sur l'aspect et la structure de la peau.

5 La pâleur ou la blancheur du visage asiatique est obtenue avec des molécules agissant avec le moins de toxicité possible (l'arbutine, l'acide kojique, l'acide ascorbique).

10 Le traitement des taches d'hyperpigmentation des sujets blancs fait appel à des molécules diverses dont la principale, l'hydroquinone, fait l'objet d'une surveillance accrue et dont la dose maximale en cosmétique est de 2%.

Il existe donc un besoin pour des compositions présentant une activité dépigmentante marquée à des concentrations modérées, et qui soient bien tolérées par la peau.

15 C'est pourquoi la présente invention a pour objet une composition dermatologique et/ou cosmétique, caractérisée en ce qu'elle contient un extrait actif dépigmentant obtenu à partir de piloselle.

La Piloselle, *Hieracium pilosella*, appartient à la famille des Composées. C'est une petite plante herbacée, gazonnante de 10 à 30 cm de hauteur.

20 Les feuilles forment une rosette basale, elles sont longues, ovales, blanchâtres en dessous, hérissées de soie sur les deux faces.

La tige florifère est dressée, unique, et porte un capitule à fleurs hermaphrodites, toutes ligulées, à 5 dents et d'un jaune clair. Les bractées sont nombreuses et portent souvent des poils glanduleux noirs.

25 Le fruit est un akène à aigrettes, finement côtelé.

La Piloselle fleurit de Mai à Septembre.

On la trouve dans les lieux secs, dans presque toute l'Europe, dans le nord de l'Afrique et en Amérique du Nord. Elle est très commune en France mais rare dans la région méditerranéenne.

30 De nombreuses études chimiques effectuées sur la plante ont permis d'isoler et d'identifier un grand nombre de molécules. La Piloselle est caractérisée par la présence d'oxycoumarines : ombelliférone (hydroxy-7 coumarine) et ombelliférone-7-monoglucoside ou skimmine. La teneur en ombelliférone varie selon les organes, les feuilles sont les plus riches et selon les saisons ; la teneur maximale est en été, minimale à la fin de
35 l'hiver.

Des acides phénoliques ont également été identifiés ainsi que de flavonoïdes : l'apigénine et ses dérivés, la lutéoline et ses dérivés. Certains auteurs notent la présence de tanins dans toute la plante.

La Piloselle a été utilisée pour ses propriétés diurétiques en
5 médecine traditionnelle. Ses propriétés cholérétiques et cholagogues ont également été décrites ; ainsi FR 2 549 373 utilise l'essence de Piloselle pour la préparation d'une composition favorisant la digestion et la sécrétion biliaire. Le brevet FR 744 M l'a proposée comme hypocholestérolémiant. Des compositions aqueuses contenant du silanol et des extraits de Piloselle
10 ont été proposées dans FR 2 620 029 pour le traitement superficiel des vaisseaux lymphatiques.

De manière inattendue, la Demanderesse a maintenant mis en évidence que des principes actifs pouvant être préparés à partir de Piloselle possèdent des propriétés pouvant avantageusement être mises à
15 profit dans des compositions dermocosmétiques ; la Demanderesse a mis en évidence l'activité dépigmentante d'un extrait de Piloselle.

Un extrait actif peut notamment être obtenu par un procédé qui comprend une étape d'extraction à partir des parties aériennes et/ou racines de piloselle, par un solvant polaire choisi dans le groupe
20 comprenant l'eau, l'alcool, l'acétone et leurs mélanges ; dans ces solvants hydroalcooliques et/ou hydroacétonique, la proportion de chacun des constituants peut varier entre 0 et 100.

Selon l'un des modes de réalisation de l'invention, la plante est broyée, puis extraite par un alcool de C₁ à C₄ ou par un mélange eau/alcool
25 de C₁ à C₄ ou par l'acétone ou par un mélange eau/acétone, dans des proportions eau/alcool C₁ à C₄ ou eau/acétone variant de 100/0 à 0/100. Le rapport plante/solvant varie de 1/5 à 1/20.

De préférence, la plante entière est broyée puis extraite par un alcool de C₁ à C₄ ou par un mélange eau-alcool de C₁ à C₄, dans des
30 proportions variant de 90/10 à 10/90.

L'extraction peut se faire statiquement ou sous agitation, à des températures allant de l'ébullition à la température ambiante. La durée de l'extraction se situe entre 1 heure et 24 heures. Après extraction, les solutions sont récupérées par filtration ou par essorage.

On peut procéder, dans un second temps, à des étapes d'enrichissement en principes actifs.

Les alcools ou l'acétone sont alors évaporés sous vide, à des températures situées entre 40° C et 100° C. Les solutions aqueuses concentrées sont purifiées par extraction liquide/liquide.

Les solvants organiques utilisés sont des solvants type alcanes, comme l'hexane, l'heptane, des solvants chlorés tels le dichlorométhane, le chloroforme, le butanol, l'acétate d'éthyle ou des solvants dont la miscibilité avec l'eau dépend de la force ionique comme l'acétone, l'isopropanol, l'éthanol. Dans ce cas, la solution aqueuse sera saturée en $(\text{NH}_4)_2 \text{SO}_4$, Na Cl ou $\text{Na}_2 \text{SO}_4$. Le pH de l'extraction liquide/liquide peut être ajusté entre pH 2,5 et pH 8 selon les solvants d'extraction.

Les phases organiques sont récupérées et filtrées.

L'extrait peut être utilisé tel quel. On peut également évaporer le solvant organique sous vide, à une température située entre 40° C et la température d'ébullition du solvant. L'extrait sec récupéré est alors broyé sous forme de poudre.

Les différents extraits de piloselle, sont dosés pour leur teneur en ombelliférone, par chromatographie liquide haute performance. Le dosage est effectué sur une colonne C_{18} avec une phase mobile : eau-propanol-tétrahydrofurane-acide phosphorique : 95 - 5 - 15 - 0,5 par rapport à un témoin pur d'ombelliférone.

Les teneurs varient selon le degré de purification de l'extrait. Ainsi, les proportions en ombelliférone par rapport à la matière sèche d'un extrait non purifié, varient de 0,5 à 2%, pour un extrait purifié de 4 à 10%.

L'invention comprend également l'utilisation d'un produit de composition analogue à l'extrait de piloselle, mais qui peut être préparé par synthèse.

De préférence, l'extrait de Piloselle est présent avec un titre en ombelliférone compris entre 0,05% et 10% en poids de la composition totale.

Les compositions selon l'invention peuvent se présenter sous forme de lotions, émulsions, crèmes, onguents, pommades etc. Elles contiennent en outre tous les excipients de formulation connus de l'homme du métier appropriés à une bonne application topique. Elles contiennent notamment des stabilisants, conservateurs, tensioactifs, parfums, colorants.

Dans les compositions selon l'invention, l'extrait actif de piloselle peut être associé à des composés kératolytiques, par exemple l'acide salicylique, l'acide lactique, glycolique, malique ainsi que d'autres acides α hydroxylés connus de l'homme du métier.

Selon un autre aspect de l'invention les compositions dermocosmétiques décrites précédemment contiennent également un filtre ou un écran solaire ; de tels filtres minéraux et/ou organiques sont connus de l'homme du métier qui adaptera leur choix et leurs concentrations en fonction du degré de protection recherché.

L'invention a également pour objet une méthode de traitement cosmétique, caractérisée en ce qu'on applique localement un extrait de piloselle.

Plus particulièrement, l'invention a pour objet l'utilisation dans une méthode de traitement cosmétique d'un extrait actif de Piloselle pour réduire et/ou supprimer les taches de pigmentation.

Les pigmentations apparaissent souvent sous les effets des rayonnements UVA et B, lors d'expositions prolongées au soleil.

La Demanderesse a donc évalué les activités filtres UV et piégeurs de radicaux libres des extraits de Piloselle. Ces activités vont contribuer à l'activité dépigmentante des extraits de Piloselle.

L'un des aspects de l'invention concerne donc l'utilisation dans une méthode cosmétique d'un extrait de Piloselle comme filtre anti-U.V. A et U.V. B. Elle concerne également l'utilisation d'un extrait de Piloselle comme substance anti-radicalaire.

Les propriétés dépigmentantes des extraits de Piloselle ou d'un produit actif susceptible d'être préparé à partir de Piloselle peuvent, selon un autre aspect de l'invention, conduire à l'utilisation d'un produit actif susceptible d'être obtenu à partir de Piloselle pour la préparation d'un médicament actif comme dépigmentant.

Les compositions pharmaceutiques contiendront l'extrait de piloselle, associé à des excipients pharmaceutiquement acceptables.

Les exemples qui suivent sont destinés à illustrer l'invention sans aucunement en limiter la portée.

On se réfèrera à la Figure en annexe qui représente l'activité UV d'un extrait de piloselle.

Exemple 1

5

100 kg de plantes entières de Piloselle, sont broyés puis extraits par 800 Kg d'éthanol à 20% sous agitation à reflux pendant 1 heure. La solution hydroalcoolique est récupérée par essorage puis filtrée. Elle est ensuite concentrée sous vide à 60° C jusqu'à l'obtention de 100 kg de solution aqueuse.

10

Le pH de cette solution est amené à pH 3,5 par addition d'acide chlorhydrique.

15

Une extraction liquide/liquide est réalisée avec 300 kg d'acétate d'éthyle sous agitation pendant 2 heures. Après décantation la phase organique est récupérée, concentrée sous vide à 40° C puis séchée et broyée. On récupère 1 kg d'extrait sec dont la teneur en ombelliférone se situe entre 6 et 8%.

Exemple 2

20

1 kg de plantes entières de Piloselle est extrait par 5 kg d'éthanol 60%, à froid, durant 24 heures. La solution hydro-alcoolique est récupérée par filtration. Sa teneur en ombelliférone se situe entre 1 et 2% par rapport à la matière sèche.

25

Exemple 3

10 kg de plantes entières de Piloselle sont broyés à l'aide d'un broyeur à marteaux. La poudre de plantes est ensuite extraite à reflux, sous agitation, avec 100 kg d'un mélange méthanol-eau : 50 - 50. La solution est récupérée par essorage puis filtration. Elle est ensuite concentrée, sous vide, à 50° C jusqu'à l'obtention de 10 kg de concentrat aqueux. On ajoute à ce dernier, jusqu'à saturation, du sulfate d'ammonium puis 30 kg d'isopropanol.

35

Le mélange est agité durant 2 heures puis on laisse décanter. La phase isopropylique est récupérée, concentrée puis séchée sous vide.

On obtient 4,5 kg d'une poudre dont la teneur en ombelliférone varie de 4 à 6%.

5

Exemple 4

1 kg de plantes entières de piloselle est broyé, puis extrait par un mélange eau/acétone 80/20 à reflux pendant une heure.

10 La solution hydroacétonique obtenue après filtration est concentrée, puis séchée sous pression réduite à une température située entre 40 et 50° C. L'extrait sec obtenu est broyé, puis titré entre 5 et 8% d'ombelliférone.

15 Exemple 5 : Evaluation de l'activité filtre solaire

L'activité filtre solaire UVA et UVB de l'extrait de Piloselle est évaluée par l'étude spectrophotométrique de l'extrait titré à 5% en ombelliférone.

20 Cet extrait présente un maximum d'absorption à 325 nm et un coefficient d'extension spécifique de 570 à 310 nm.

Ceci démontre le potentiel filtre UV B de l'extrait de Piloselle. En comparaison, le Parsol MCX, filtre chimique UV B présente un coefficient d'extension spécifique de 810 à 310 nm.

25 Les résultats sont représentés sur la figure annexée à la demande.

Exemple 6 : Evaluation de l'activité antiradicalaire

La réaction radicalaire se divise en 3 étapes successives :
30 l'initiation, la propagation et la disparition des radicaux libres :

- . l'initiation est due à l'anion superoxyde O_2^- qui apparaît sous l'effet de facteurs tels que le rayonnement UV ou le stress,
- . la propagation est le fait des radicaux hydroxylés OH,

la disparition des radicaux libres. Les piègeurs de radicaux libres agissent sur l'anion superoxyde O_2^- mais également sur les radicaux hydroxyls. Aussi, nous avons cherché à évaluer l'activité antiradicalaire sur ces deux étapes.

5 L'activité sur l'anion superoxyde est réalisée par test in vitro. L'anion superoxyde est généré par photo-oxydation radicalaire, par sensibilisation de la riboflavine au rayonnement visible.

L'indicateur coloré utilisé est le nitrobleu de tétrazolium, électrophile qui est réduit par l'anion superoxyde généré en diformazan.

10 L'activité antiradicalaire de l'extrait de Piloselle est exprimée par la concentration en extrait qui inhibe 50% de l'activité réductrice de l'anion superoxyde sur le NBT, la CI_{50} . Pour un extrait de Piloselle titré à 5% en ombelliférone, la CI_{50} est de 0,3 mg/ml.

15 L'activité sur la propagation radicalaire, donc sur les radicaux hydroxyls, est évaluée sur le DPHH, diphényl-picryl-hydrazyl-hydrate, radical libre stable coloré. La CI_{50} d'un extrait de Piloselle contenant 5% d'ombelliférone est de 0,025 mg/ml. Dans ce test, la vitamine E a une CI_{50} de 0,006 mg/ml.

20 Exemple 7 : Evaluation de l'activité dépigmentante in vitro

In vitro, on recherche une activité inhibitrice sur l'activité de la tyrosinase, enzyme majeure du processus de pigmentation. En présence d'oxygène, la réaction de la tyrosinase sur de la tyrosine, se traduit par
25 une augmentation de la densité optique du milieu de réaction à 280 nm.

Toute inhibition de l'action de la tyrosinase sur la tyrosine directe sur l'enzyme ou indirecte par compétition avec la tyrosine, se concrétise par une augmentation moins importante de la densité optique à 280 nm.

30 On calcule la CI_{50} , concentration d'extrait de Piloselle inhibant 50% du signal de réaction de la tyrosinase.

Pour un extrait de Piloselle dosé à 5% en ombelliférone, la CI_{50} est de 30 μ g/ml.

Exemple 8 : Dépigmentation in vivo

5 L'évaluation de l'activité dépigmentante consiste à rechercher un effet inhibiteur de préparations topiques contenant un extrait de Piloselle titré à 5% en ombelliférone sur l'hyperpigmentation de l'épiderme caudal, induite par exposition aux rayonnements Ultra-Violets chez la souris pigmentée.

10 La préparation topique est appliquée 7 jours sur 7, pendant 6 semaines consécutives, les irradiations aux rayonnements UV 5 jours sur 7 pendant 42 jours.

Les animaux font l'objet d'un examen quotidien afin de surveiller les modifications de pigmentation et d'apprécier leur intensité. Les colorations sont attribuées selon une échelle de couleurs.

15 Les animaux traités avec l'extrait de Piloselle présentent une dépigmentation non homogène par rapport au lot témoin irradié. Cet effet ne peut être attribué à un effet de filtration UV puisque les produits sont appliqués après l'irradiation.

20 A l'issue des 42 jours de traitement, la peau de l'appendice caudal des animaux est prélevée après leur sacrifice. Une mesure de la densité optique est effectuée sur le prélèvement d'épiderme à 700 nm.

On observe une diminution significative de la densité optique de l'épiderme des animaux traités avec de l'extrait de Piloselle. Cette diminution traduit l'effet dépigmentant de cet extrait.

25 Enfin, la répartition et la quantification de mélanine dans les couches de l'épiderme sont évaluées par analyse d'image.

On observe une diminution globale de la mélanine de 24% qui se retrouve aussi bien au niveau des basales que des couches superficielles de l'épiderme des souris traitées par l'extrait de Piloselle.

30 **Exemple 9 : Formules dépigmentantes**

Les formules suivantes peuvent être données à titre d'exemple :

A- Lotion dépigmentante

	Extrait de Piloselle titré à 4%	10	g
	Propylène glycol	20	g
5	Alcool éthylique	10	g
	Eau distillée qsp	100	g

L'extrait de Piloselle est dissous dans le mélange Propylène glycol-Alcool éthylique, puis complété par l'eau distillée.

10

B- Gel aqueux

	Extrait de Piloselle titré à 8%	5	g
	Propylène glycol	20	g
15	Alcool éthylique	15	g
	Hydroxy Propyl cellulose	1,5	g
	Eau distillée qsp	100	g

L'extrait de Piloselle est dissous dans le mélange Propylène glycol-Alcool éthylique, puis complété par l'eau distillée.

20

La Cellulose est introduite sous agitation jusqu'à formation du gel.

C- Emulsion

25	Extrait de Piloselle titré à 4%	3	g
	Ester de Glucose (Glucate SS)	4	g
	Ester de Glucose éthoxylé (Glucate SSE 20)	4	g
	Huile de Vaseline épaisse	10	g
	Triglycérides C ₈ - C ₁₀	4	g
30	Cyclométhicone (Dow Corning 345)	4	g
	Polymère carboxyvinyle (Carbomer 940)	1	g
	EDTA, 2 Na	0,2	g
	Eau distillée qsp	100	g

35

Exemple 10 : Roll On au serum dépigmentant

	Extrait de Pilosse	0,1	à	10%
	Alcool à 95°	35	à	75%
5	Adipate d'Isopropyle	5	à	15%
	Acide oléique	0,01	à	1%
	Propylène glycol	10	à	40%
	Klucel MF	0,1	à	2%
10	Eau	qsp		100

**Exemple 11 : Sérum dépigmentant/antiradicalaire/
kératolytique**

15	Extrait de Piloselle	0,1	à	10%
	Acide salicylique	0,1	à	5%
	Vitamine C PCA	0,1	à	10%
	Hydroquinone	0,1	à	5%
	Alcool batylique	0,05	à	1%
20	Alcool à 95°	10	à	75%
	Adipate d'Isopropyle	5	à	15%
	Acide oléique	0,01	à	1%
	Propylène glycol	5	à	40%
	Klucel MF	0,1	à	2%
25	Eau	qsp		100

Exemple 12 : Crème de jour dépigmentante

	Arlacel 165 (ICI)	5	à	15%
5	Alcool cétylique	0,1	à	3%
	Acide stéarique	1	à	6%
	Huile de paraffine	2	à	15%
	Isostéarate d'Isopropyle	1	à	6%
	Huile de Tournesol	1	à	2%
10	Extrait de Piloselle	0,1	à	25%
	Alcool batylique	0,05	à	1%
	A.H.A.	0,1	à	25%
	Propylène glycol	0,1	à	10%
	Eau	qsp		100
15				

Exemple 13 : Roll On Dépigmentant H/E

	Arlamol E	0,1	à	10%
20	Brij 72	1	à	3%
	Brij 721	1	à	5%
	Extrait de Piloselle	0,1	à	25%
	Acide oléique	0,05	à	1%
	Eau	qsp		100
25				
	Alcool	0	à	10%

Exemple 14 : Lait dépigmentant H/E

	Arlatone 985	1	à	5%
	Brij 721	1	à	3%
5	Miglyol 812	1	à	10%
	Arlamol MD	1	à	10%
	Extrait de Piloselle	0,1	à	25%
	Atlas G 2330	0,1	à	5%
	Acide salycilique	0,1	à	2%
10	Alcool	0	à	10%
	α Bisabolol	0,05	à	0,5%
	Vitamine C Phosphate magnesium	0,1	à	3%
	Eau qsp	100		

15

Exemple 15 : Emulsion hydratante et dépigmentante protectrice des UVB et A

	Extrait de Piloselle	0,1	à	25%
20	Arlacel 2121	1	à	10%
	Arlamol HD	1	à	10%
	Alcool	0	à	10%
	Acide oléique	0,1	à	1%
	Alcool béhénylique	0,1	à	2%
25	Acétate de Tocophérol	0,05	à	1%
	Glycérine	0,01	à	10%
	A.H.A.	0,1	à	25%
	Vitamine C PCA	0,1	à	3%
	Glycérine	0,1	à	15%
30	TiO ₂	0	à	25%
	ZnO	0	à	25%
	Cinnamate	0	à	10%
	Dibenzoylméthane	0	à	4%
	Eau qsp	100		

35

Exemple 16 : Crème de nuit dépigmentante émulsion E/H

	Arlacel 481	2	à	10%
	Paraffine	1	à	20%
5	Glycérine	1	à	15%
	Mg SO ₄	0,5		
	Eau qsp	100		
	Extrait de Piloselle	0,1	à	25%

10

Exemple 17 : Emulsion nutritive dépigmentante

	Arlacel 1689	1	à	5%
	Miglyol 812	1	à	15%
15	Aérosil 972	0,1	à	0,5%
	Glycérine	1	à	15%
	Mg SO ₄	0,1	à	0,5%
	Eau qsp	100		
	Extrait de Piloselle	0,1	à	25%
20	Alcool barylique	0,05	à	0,3%

Exemple 18 : Stick dépigmentant

	Super Hartolan	9%		
	Lunacera Alba	4,5%		
5	Lunacera C 40	7,2%		
	Lunacera C 46	3,7%		
	Lunacera M	4,5%		
	Vaseline	0	à	18%
	Huile de Ricin	0	à	28%
10	Isopropyl Myristate	0	à	30%
	TiO ₂ - Mica (Timica Silk blue)	0,1	à	5%
	TiO ₂ Ultrafin	0	à	25%
	ZnO Ultrafin	0	à	25%
	Extrait de Piloselle	0,1	à	25%
15	Alcool batylique	0,05	à	1%
	β Carotène	0,005	à	0,1%
	Abil WE 09	0,1	à	2%
20	Eau qsp	0	à	5%

Exemple 19 : Emulsion sprau ultrafine dépigmentante

	Alcool béhénique éthoxylé (Mergital B 10)	5	à	10%
25	Huile Végétale	0,1	à	5%
	Lanette 22	0,1	à	2%
	Extrait de Piloselle	0,1	à	25%
	Vitamine C Palmitate	0,1	à	3%
	A.H.A.	0,1	à	25%
30	α Bisabolol	0,05	à	0,5%
	Eau qsp	100		

REVENDICATIONS

1. Composition dermatologique et/ou cosmétique, caractérisée en ce
5 qu'elle contient un extrait actif dépigmentant obtenu à partir de piloselle.

2. Composition dermatologique et/ou cosmétique selon la
revendication 1, caractérisée en ce que l'extrait actif est obtenu après une
étape d'extraction par un solvant choisi dans le groupe comprenant l'eau,
l'alcool, l'acétone, et leurs mélanges en toutes proportions, à partir des
10 parties aériennes et/ou des racines de piloselle.

3. Composition dermatologique et/ou cosmétique selon la
revendication 2, caractérisée en ce que l'extrait actif est obtenu après une
étape d'extraction hydroalcoolique, avec un rapport eau/alcool compris
entre 90/10 et 10/90, à partir des parties aériennes et/ou des racines de
15 piloselle.

4. Composition dermatologique et/ou cosmétique selon l'une des
revendications 1 à 3, caractérisée en ce qu'elle contient un mélange d'un
extrait de Piloselle avec au moins un autre principe actif dépigmentant.

5. Composition dermatologique et/ou cosmétique selon l'une des
20 revendications 1 à 4, caractérisée en ce qu'elle contient en outre au moins
un filtre solaire organique ou minéral.

6. Composition dermatologique et/ou cosmétique selon l'une des
revendications 1 à 5, caractérisée en ce qu'elle contient également au
moins un principe actif kératolytique.

7. Composition selon l'une des revendications 1 à 6, caractérisée en
25 ce que l'extrait de Piloselle est présent avec un titre en ombelliférone
compris entre 0,05% et 10% de la composition totale.

8. Méthode de traitement cosmétique, caractérisée en ce qu'on
applique localement un extrait de piloselle.

9. Utilisation dans une méthode selon la revendication 8 d'un extrait
30 actif de Piloselle pour réduire et/ou supprimer les taches de pigmentation.

10. Utilisation dans une méthode selon la revendication 8 d'un extrait de Piloselle comme filtre anti-U.V. A et B.

11. Utilisation dans une méthode selon la revendication 8 d'un extrait de Piloselle comme substance anti-radicalaire.

5 12. Utilisation d'un produit actif susceptible d'être obtenu à partir de Piloselle pour la préparation d'un médicament actif comme dépigmentant.

EXTRAIT DE PILOSELLE - FILTRE U.V.B.

$E'_1 = 570 \text{ à } 310 \text{ nm}$

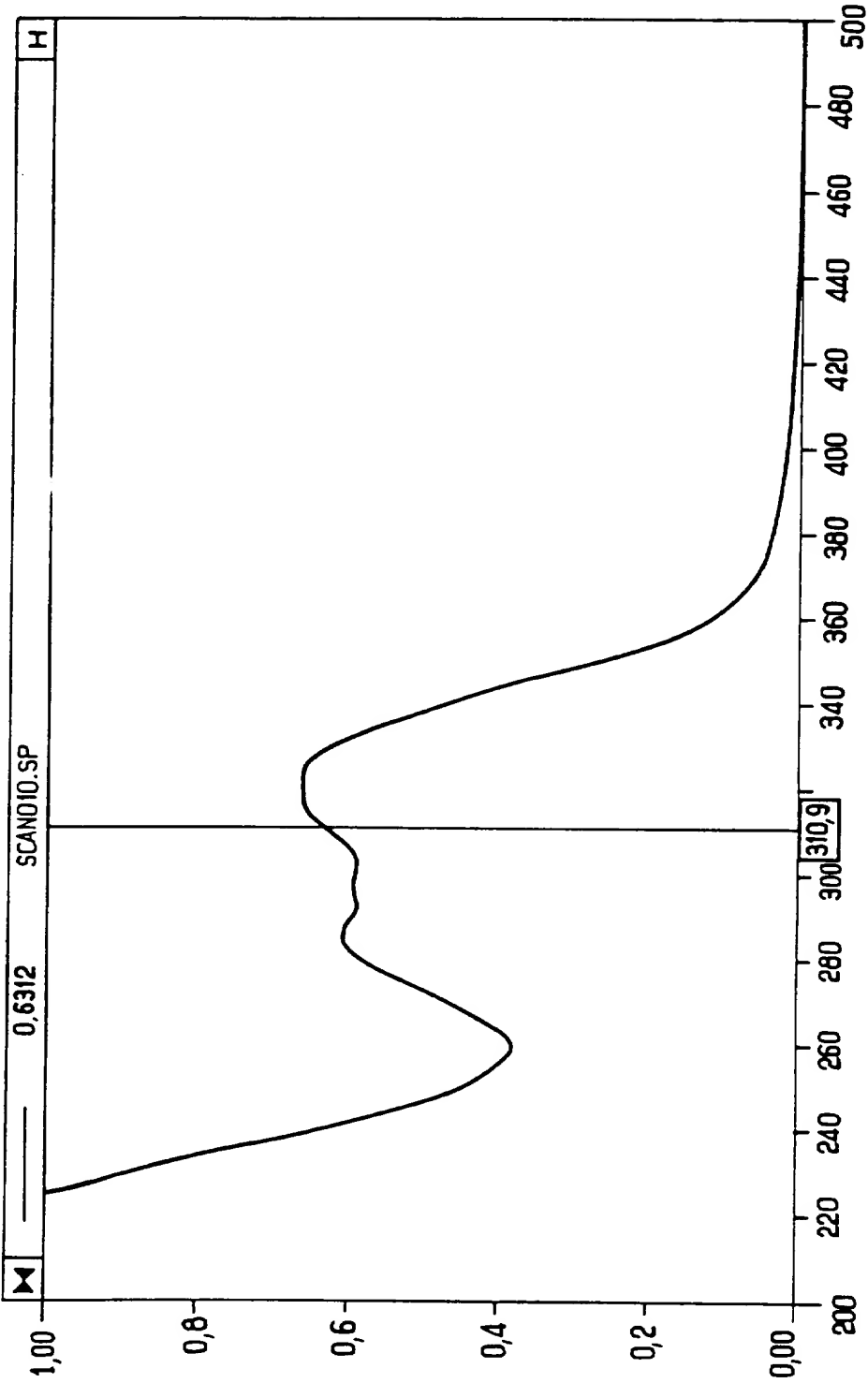


FIG 1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter national Application No
PCT/FR 96/00422

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K7/48 A61K35/78

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP,A,0 307 277 (SEGUIN ET AL.) 15 March 1989 see the whole document & FR,A,2 620 029 cited in the application ---	1-12
A	FR,A,2 150 208 (GREIB) 6 April 1973 see the whole document -----	1-12

☐ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- * "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- * "E" earlier document but published on or after the international filing date
- * "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- * "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- * "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- * "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- * "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- * "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- * "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

20 June 1996

Date of mailing of the international search report

05.07.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Fischer, J.P.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/FR 96/00422

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-307277	15-03-89	FR-A- 2620029 JP-A- 1125324 US-A- 5085870	10-03-89 17-05-89 04-02-92
-----	-----	-----	-----
FR-A-2150208	06-04-73	NONE	
-----	-----	-----	-----

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Der : Internationale No

PCT/FR 96/00422

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61K7/48 A61K35/78

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)

CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
A	EP,A,0 307 277 (SEGUIN ET AL.) 15 Mars 1989 voir le document en entier & FR,A,2 620 029 cité dans la demande	1-12
A	FR,A,2 150 208 (GREIB) 6 Avril 1973 voir le document en entier	1-12

☐ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- "A" document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- "E" document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- "L" document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- "O" document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- "P" document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- "T" document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- "X" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- "Y" document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- "&" document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

20 Juin 1996

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

05.07.96

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale

Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Fischer, J.P.

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

De e Internationale No
PCT/FR 96/00422

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-307277	15-03-89	FR-A- 2620029 JP-A- 1125324 US-A- 5085870	10-03-89 17-05-89 04-02-92
FR-A-2150208	06-04-73	AUCUN	